

Energy dissipation of superparamagnetic suspensions in correlation with their nonlinear response of dynamic magnetization

S. B. Trisnanto¹, Y. Kitamoto¹

¹Tokyo Institute of Technology, Yokohama 226-8052, Japan

Nonlinear dependence of magnetization incorporated within superparamagnetic system upon magnetic field strength is basically found as the consequence of its saturation with respect to either the alignment of magnetic moments or the coexisting interparticles interactions. A mathematical approach of this nonlinearity is well described by Langevin function which takes the in-between dominance of Zeeman energy and thermal energy into account. Owing to this phenomenon, it has been huge interest to explore the capability of such superparamagnetic suspensions in biomedical fields along with the utilization of sinusoidal magnetic field to induce magnetization responses of the suspended particles. In this manner, a few amount of external field energy is dissipated during relaxation processes of the particles in which its value corresponds to the imaginary part of magnetic susceptibility. This mechanism of energy dissipation is mainly used as fundamental concept in developing magnetic hyperthermia, a temporary local heating of cancer at 43°C¹⁾. Meanwhile, translation of Langevin function into polynomial form leads to a term of harmonic magnetization of which the contribution cannot be omitted in order to obtain high resolution of magnetic particle imaging while applying high field strength of alternating magnetic field.

The change of hyperthermic efficiency (of energy dissipation in form of temperature increase) related to nonlinear magnetization is supposed to have a correlation with excitation of harmonic magnetization within nonlinear region of Langevin function. To verify this hypothesis, we experimentally measured and evaluated complex magnetic susceptibility of superparamagnetic suspensions containing iron oxides nanoparticles, with respect to the dependence of particles behavior upon magnetic field strength H_0 at fundamental frequency f . The measurements were done at 0.3 kHz, 3 kHz, 30 kHz, and 300 kHz in frequency with amplitude ranging from 6.5 to 65 Oe-rms. The equilibrium susceptibility at fundamental frequency χ_l was then calculated toward estimation of efficiency of harmonic excitation regarding nonlinearity of magnetization response observed in the respective specimens. From Fig. 1 showing the evolutionary deviation of magnetization from its linear response represented by $d\chi_l/dH_0$ in the function of frequency, the excitation of harmonic magnetization can be said to be generally significant at low frequency. Here, higher value of the negative gradient simply means that the decrease of magnetization becomes greater when field strength increases. Otherwise, the magnetization response becomes linear as the gradient reaches to zero value at higher frequency. The nonlinearity at low frequency itself can be addressed to relaxation dynamics of the particles causing such saturation of rotational motions, based on further evaluation of imaginary part of magnetization. We can also see in Fig. 1 that a weakly interacting particles system of Specimen 1 shows more linear behavior compared to a clustered particles system of Specimen 2. Furthermore, in accordance with these results, we will numerically discuss the contribution of nonlinear response of dynamic magnetization in attenuating the hyperthermic efficiency as a compensation of harmonic excitation.

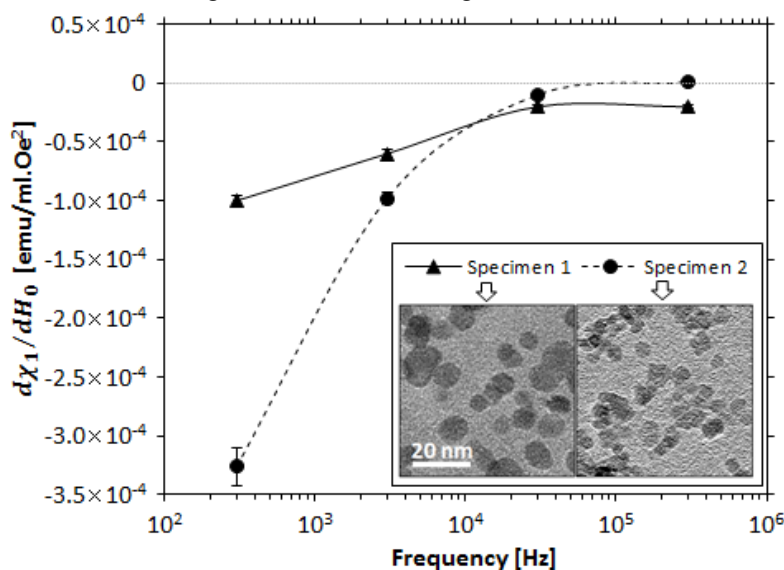


Fig. 1 Gradient of equilibrium susceptibility at fundamental frequency

Reference

- 1) R. E. Rosensweig, J. Magn. Mater., **252** (2002) 370–374.

磁化測定による磁性ナノ粒子の磁気粒径分布と 交流磁場中での発熱特性の評価

中川貴、渡邊和真、清野智史、山本孝夫
(大阪大学)

Evaluation of magnetization distribution of magnetic nanoparticles by magnetization measurement and estimation of heating ability of them under alternating magnetic fields

Takashi Nakagawa, Kazuma Watanabe, Satoshi Seino, Takao A. Yamamoto
(Osaka University)

緒言

超常磁性の磁性ナノ粒子は、交流磁場印加下でネール緩和またはブラウン緩和により発熱する。この特性は、磁気ハイパーサーミアや磁場による生活性物質の機能性制御への応用が検討されている。超常磁性の磁性ナノ粒子の発熱特性の評価には Rosensweig の提唱する式¹⁾がよく用いられる。この式は磁性ナノ粒子の粒子径を変数として導入しており、粒子径に依存した発熱量を評価することができる。しかし、Rosenweig の式から得られる発熱量は単位粒子質量当たりの値で、粒子径が定まれば磁性ナノ粒子の濃度に依存しないとされている。ところが、実験的に検証すると、磁性ナノ粒子の発熱特性は濃度によって変化することが多い。本研究では、MRI の造影剤として利用されている Resovist® の交流磁場中での発熱特性を、濃度の異なる溶液で測定し、磁化分布を評価した上で、実験値と計算値の乖離の原因を考察した。

実験

Resovist® の原液 (27.9 mg-Fe/mL)、10 倍希釈 (2.79 mg-Fe/mL)、100 倍希釈 (0.279 mg-Fe/mL) 溶液を準備し、断熱状態で、1MHz、50 Oe-rms の交流磁場を印加して、温度上昇を測定し、温度上昇のデータをもとに Specific Absorption rate (SAR [W/g]) を算出した。また、これらの溶液の磁化を VSM で測定した。VSM で得られた磁場-磁化曲線を Langevin 関数で fitting することで、磁気粒子径分布を算出した。磁化測定から得られた磁気粒子径分布を考慮した Rosensweig の式から得られる SAR と実測した SAR を比較した。

結果と考察

図 1 に交流磁場印加時の温度上昇から算出した Resovist® の SAR の濃度依存性を示す。原液と 10 倍希釈液ではほぼ同等の SAR 値となっているが、100 倍に希釈すると SAR が大幅に上昇することが分かる。濃度変化によって、Resovist® の質量磁化や磁気異方性定数、粘度が SAR 値をこれぐらい変化させるほど変わるとは考え難い。磁化測定結果から得られた磁気粒子径分布は図 2 に示すように原液と 10 倍希釈ではほとんど変わらず 5 と 27 nm 付近に二つのピークを有する。しかし、100 倍希釈液では、13nm 付近にも大きなピークが現れ、磁気粒子径分布が変化することがわかる。これらの磁気粒子径分布を Rosensweig の式に導入し SAR を計算した結果も図 1 に示す。実測した SAR とは絶対値がおおよそ 3 倍程度異なるが、発熱量の相対的な傾向は説明できることがわかった。

参考文献

- 1) R. E. Rosensweig, *J. Magn. Magn. Mater.* 252 (2002) 370.

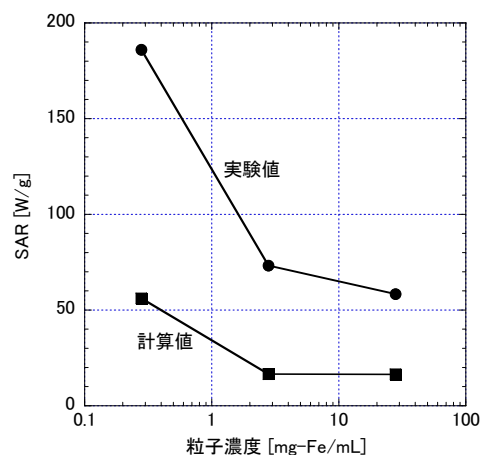


図 1 Resovist の SAR の濃度依存性

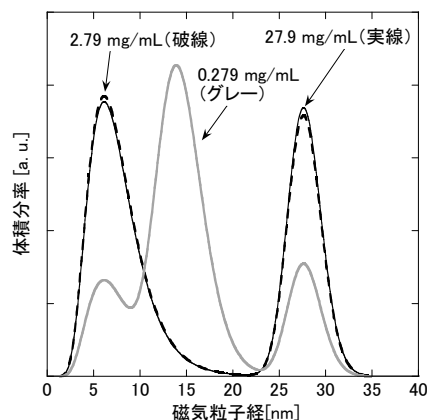


図 2 磁化測定から算出した磁気粒径分布

(La, Sr, Mn, Cu)₂O₃ の交流磁場中でのヒステリシス測定による 発熱量評価

加渡寛尚、中川貴、清野智史、山本孝夫
(大阪大学)

Calorific value estimation of (La, Sr, Mn, Cu)₂O₃ by measurements of hysteresis loop
in alternating magnetic field

H. Kado, T. Nakagawa, S. Seino, T. A. Yamamoto
(Osaka University)

1. 研究背景

磁気ハイパーサーミアとは、体外から印加した交流磁場によって発熱する発熱体を、体内に集積あるいは挿入して、発熱体周辺のみを選択的に加温し、がん組織のみを殺傷する治療法である。発熱体には、がん周囲の正常組織へのダメージを最小限に抑えるために、正確な温度コントロールが要求される。また、治療効果を高めるために、発熱量が大きいことも必要とされる。本研究では、発熱体として(La, Sr, Mn)₂O₃ (以下 LSM) と(La, Sr, Mn, Cu)₂O₃ (以下 LSMC)の焼結体に着目した。LSMC は、交流磁場を印加し続けた際に、その温度がキュリー温度 T_c 付近で一定になることが報告されている¹⁾。発熱量が大きい発熱体作製のためには、正確に発熱量を評価する必要がある。本研究では、LSM と LSMC のヒステリシス測定による発熱量評価を目的とし、その温度依存性も調べた。

2. 実験

LSM と LSMC 試料は、均一な組成の試料を得るために、錯体重合法を用いて作製した。得られた試料の組成と構造をプラズマ発光分光分析、X線回折により評価した。ヒステリシスは、励磁コイル中に挿入したピックアップコイル中に試料をいれ、試料挿入前後の誘導起電力の差分から試料の交流磁場中の磁束密度を算出した。試料に水を流すことで、その温度を一定に保った。磁場は、40 Oe-rms、1 MHz の交流磁場を印加した。ヒステリシスの温度依存性に関しては、20 °C から 50 °C の範囲で測定した。発熱量は、ヒステリシスの面積に周波数をかけることで算出した。

3. 結果と考察

Fig. 1 に印加電流値と 20 °C で測定したピックアップコイルの誘導起電力の測定値を示す。印加電流に対して誘導起電力がおおよそ 1/4 周期遅れていることがわかる。電流値の傾きが最大になる時に誘導起電力は最大値を取ることから、正確に測定できていることがわかる。電流値から磁場を、誘導起電力から磁束密度を算出した結果を Fig. 2 に示す。ヒステリシスが描かれていることがわかる。このヒステリシスループの面積から発熱量の評価も行った。

参考文献

- 1) M. Horiki *et al.*, Journal of the Magnetism Society of Japan Vol.35, No.1, 2011 p22-26

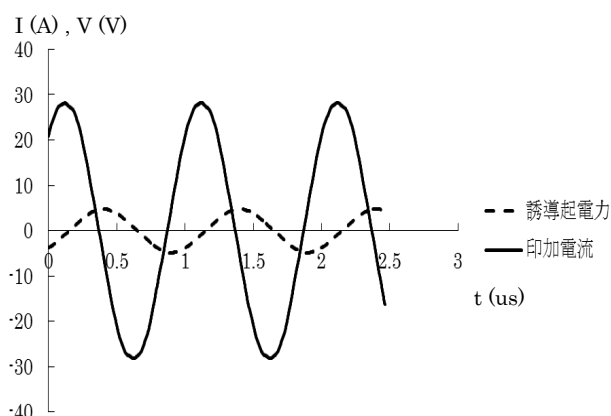


Fig. 1 Applied current of exciting coil and induced electromotive force of pickup coil

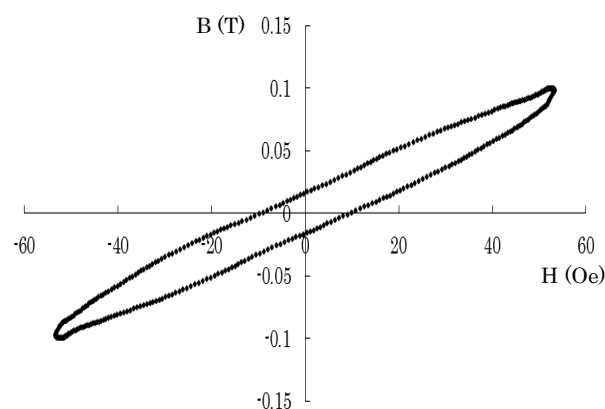


Fig. 2 Hysteresis loop of LSM at 293 K under 40 Oe-rms alternating magnetic field (1 MHz).

磁性ナノ粒子の交流ヒステリシス測定と磁気損失

大多 哲史、山田 努、竹村 泰司
(横浜国立大学)

Measurement of AC hysteresis curves of magnetic nanoparticles and their magnetic loss

Satoshi Ota, Tsutomu Yamada and Yasushi Takemura
(Yokohama National University)

はじめに

磁性ナノ粒子は、交流磁場中において磁気損失に相当する発熱を生じるために、ハイパーサーミア（がん温熱治療）の発熱体としての応用が期待されている。がん細胞にのみ存在する抗原と特異的に反応する抗体を結合させるなど、磁性ナノ粒子の表面修飾により生体機能を付与させることも可能である。現状の課題としては、(1) 高い発熱を生じる磁性ナノ粒子の作製、(2) 印加磁場強度・周波数の最適化、(3) 腫瘍部への磁性ナノ粒子の集積、に大別される。(2)については、より大きな強度と高い周波数、即ち高いエネルギーをもって磁性ナノ粒子を励磁することに越したことはないが、コイルの設計上、かなりの制限を受ける。人体深部に 100 kHz オーダーの高周波磁場を到達させるためのコイルは、低インピーダンス化、発熱の抑制と冷却などをクリアしなくてはならない。(1)の磁性ナノ粒子の作製においても、そもそも(2)の最適な磁場条件下での磁気特性を前提にしなくてはならない。本講演では、種々の磁性ナノ粒子の交流磁化率及び交流ヒステリシスの測定から、磁気損失やその溶媒中濃度依存などを評価し、現実的に磁性ナノ粒子がどの程度の発熱をもたらすか定量的に考察した結果を報告する。

実験方法・結果

高周波磁場下での磁性ナノ粒子の損失や発熱を評価する手段には、発熱温度の測定 (caloric measurement) や交流磁化率の実部・虚部の測定などがある。温度測定からは、SLP (specific loss power) という指標が、単位 [W/g]をもって算出される。SLP は、磁場強度 H 及び周波数 f に依存するものの、実際に得られる発熱量を評価できることが特徴である。ILP (intrinsic loss power) は、SLP を $H^2 \cdot f$ で規格化した値であり、励磁条件に依存しない材料本来の発熱指標と考えられる。

温度測定から求める SLP は、試料及びその周辺部の環境、磁気特性の濃度依存など留意すべき事項が多い。そこで我々は、交流ヒステリシス曲線から SLP や ILP を算出することを提案している。測定対象となる試料の重量に依存することなく、Fig.1 に示すように飽和磁化 M_s で規格化することにより、SLP や ILP が算出可能であり、またヒステリシスの形状からは磁性ナノ粒子の特徴、振る舞いが考察できる、などの利点がある。

Fig.1 は、振幅 50 Oe で測定した Resovist[®] のマイナーループである¹⁾。VSM で測定した DC マイナーループから、試料が超常磁性を示し、ヒステリシス損失がないことが確認される。交流磁場に対しては、磁性ナノ粒子の磁気モーメントの回転が印加磁場に対して遅れるために、10 kHz においてもヒステリシスを示す。周波数を増加させると、磁気モーメントの回転が印加磁場方向に追従できなくなり、見かけの保磁力は増加し、50 Oe 印加時の磁化の印加磁場成分は減少することが明瞭に観測される。周波数依存からは、Néel 緩和と Brownian 緩和の分離が可能である。SLP、ILP の算定と評価、磁性ナノ粒子の濃度依存などの詳細を当日発表する。

参考文献

- 1) Nakamura *et al.*, *IEEE Trans. Magn.* **49**, 240, 2013.

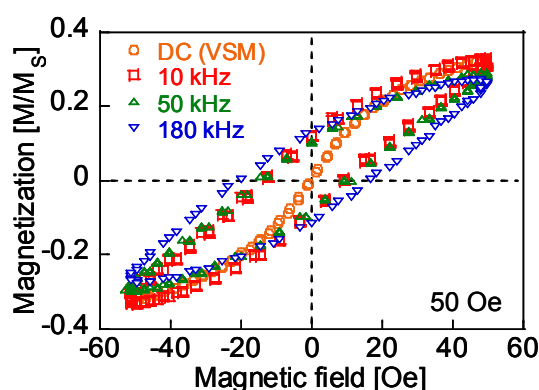


Fig. 1 Dc and ac minor hysteresis loops of Resovist[®] (γ -Fe₂O₃) measured under magnetic field of 50 Oe.

培養細胞内における磁性ナノ粒子の発熱量の評価

大多哲史、山田努、竹村泰司
(横浜国立大学)

Evaluation of heat value of magnetic nanoparticles in cultured cells

S. Ota, T. Yamada, Y. Takemura
(Yokohama National University)

はじめに

交流磁場化印加時の細胞内および細胞外の磁性ナノ粒子の磁化回転を評価した。交流磁場を印加した際のヒステリシス曲線を粉末状態、固定状態、液中での分散状態で測定が可能である^[1]。本測定では、温度上昇を測定するからではなく、ヒステリシス曲線の面積から磁性ナノ粒子の SLP (Specific loss power) や ILP (Intrinsic loss power) を見積もることができる。本研究では、磁性ナノ粒子を添加した細胞を回収し、細胞内の磁性ナノ粒子の SLP および ILP の測定を行った。

実験方法

ポリエチレンイミン(PEI)修飾酸化鉄ナノ粒子を作製し、ヒト子宮頸がん(HeLa)細胞に添加した。粒子添加から 24 時間後に細胞を剥離し、DC および AC ヒステリシス曲線の測定を行った。また同様の磁性ナノ粒子を粒子自体の回転を防ぐために固定した試料および滅菌水中に分散させた試料を作製し、DC および AC ヒステリシス曲線の測定を行った。

実験結果

Figure 1 (a)に DC メジャーロープの低磁界部分を拡大した図を示す。液中分散試料に比べて細胞試料は固定試料と同様に保磁力が大きい。これは液中分散試料の粒子は磁場の変化に追従して回転可能なため異方性が小さいが、固定試料は異方性が大きいためである。Figure 1 (b)に AC マイナーロープを示す。液中分散試料は保磁力が大きく、対して固定試料、細胞試料は保磁力が小さい。これより、固定、細胞試料では Brownian 緩和が生じないため、液中試料に比べて磁気緩和損失が小さいことが示された。以上より、磁性ナノ粒子は細胞内において固定状態であることが示された。高周波における AC ヒステリシス曲線についても測定を行い、細胞 1 つに対して生じる SLP および ILP の見積もりを行った。

参考文献

- [1] Nakamura et al., *IEEE Trans. Magn.*, 49, 240, 2013.
[2] Dutz et al., *Nanotechnol.*, 22, 265102, 2011.

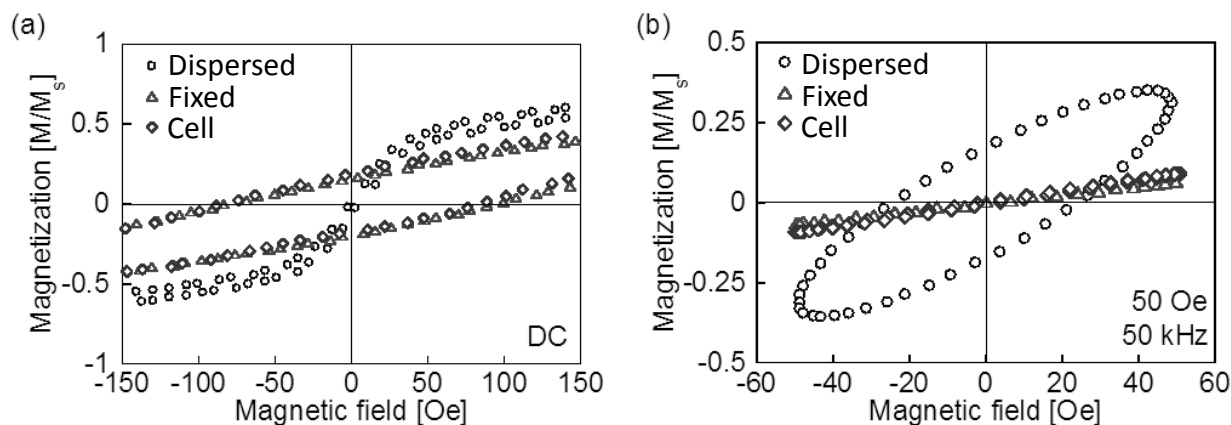


Fig. 1 (a) DC メジャーロープの低磁場部分の拡大図

(b) AC マイナーロープ

磁性ナノ粒子分散体の交流磁化過程と発熱

大田浩司, 関淳史, 井坂大智, 堀内あかり, 岸本幹雄, 柳原英人, 喜多英治, 間宮広明^A
(筑波大学, NIMS)

Dynamic hysteresis loops and heat generation of magnetic nanoparticles for hyperthermia
K. Ota, A. Seki, D. Isaka, A. Horiuchi, M. Kishimoto, H. Yanagihara, E. Kita, and H. Mamiya^A
(Univ. Tsukuba, NIMS^A)

はじめに

近年、癌の治療法の一つとして、腫瘍に集積させた磁性ナノ粒子に高周波磁場を印加して発熱させる磁気温熱治療法が検討されている。液体中に分散した磁性ナノ粒子の発熱機構には、磁気ヒステリシス損失と超常磁性緩和（ネール緩和）、粒子の回転運動による摩擦（ブラウン緩和）が考えられるが、これらの発熱への寄与は、ナノ粒子と分散媒の性質により磁場の周波数と振幅に対して異なる。本研究では、より効率良くナノ粒子を発熱させることを目的として、広帯域磁場発生装置を作製し、交流磁場中での磁性流体の昇温特性と磁化過程を測定してその周波数・磁場振幅依存性から発熱機構を議論する。

実験方法

高周波磁場発生には LC 共振回路を用い、磁場発生部にはリッツ線を 100 回巻いたソレノイドコイル（内径 14mm 長さ 30mm）を用いた。磁化検出にはパルス強磁場下の磁化測定で利用される 8 の字型ピックアップコイル[1]を用いた。試料により検出コイルに誘起された電圧をデジタルオシロスコープにより積分し、磁化曲線を再構成した。印加可能な磁場振幅(H_0)は 400 kHz 以下では 600 Oe、1 MHz 以下では 300 Oe である。測定試料には超常磁性流体の Resovist[®]と楕円平板型強磁性ナノ粒子(DINP) [2]の分散体を用いた。

実験結果

図 1 に Resovist の $H_0=200$ Oe での交流磁化曲線を示す。Resovist は直流測定(DC)では超常磁性を示すが、高周波ではループが開き、飽和傾向の見られる磁化過程を示した。この結果は緩和時間より短時間での観測であることを示唆する。また、図 2 に粒径約 70 nm の強磁性ナノ粒子分散体の $H_0=600$ Oe での交流磁化曲線を示す。保磁力と角型比が乾燥状態での測定(DC)に比べて増加し、周波数依存性が小さく高磁場印加時において顕著に現れている。この結果はランダムな磁化容易軸の分布では解釈が困難なことを示唆する。

謝辞：この研究は科学研究費（23300185）の支援により行った。

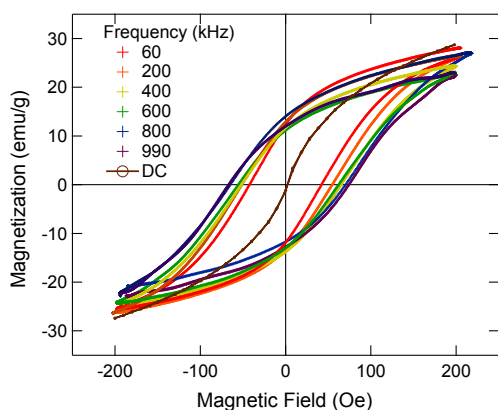


図 1 Resovist[®]の交流磁化過程

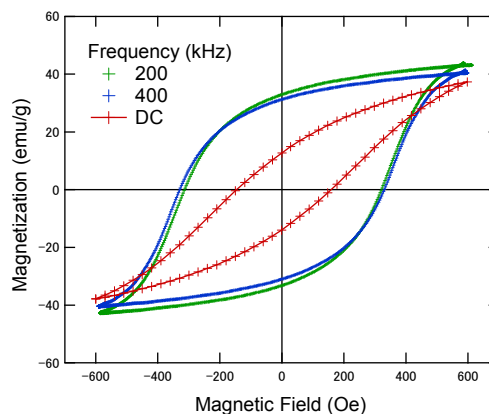


図 2 強磁性ナノ粒子[2]の交流磁化過程

[1] 松尾晶：私信

[2] M. Kishimoto, *et al.*, IEEE Trans. Magn., 49 (2013) 4756